



TITLE:

# Accumulation of exhausted CD8+ T cells in extramammary Paget's disease( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Iga, Natsuko

---

CITATION:

Iga, Natsuko. Accumulation of exhausted CD8+ T cells in extramammary Paget's disease.  
京都大学, 2019, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2019-05-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21957>

RIGHT:

2019 Iga et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

京都大学	博士（ 医学 ）	氏名	伊賀 那津子
論文題目	Accumulation of exhausted CD8+ T cells in extramammary Paget's disease (乳房外 Paget 病において腫瘍浸潤 CD8 陽性 T 細胞は疲弊している)		
(論文内容の要旨)			
<p>背景：乳房外パジェット病はアポクリン腺由来の皮膚がんである。表皮内がんの間は進行が緩徐であるが、いったん浸潤がんとなると予後不良である。進行がんの標準治療は定まっておらず、タキサン系の化学療法を行うも治療抵抗性の症例が多く認められる。免疫チェックポイント阻害剤は腫瘍免疫応答を誘導し、多くの固形癌の予後を改善することが知られている。実際に様々な固形癌において腫瘍局所における CD8 陽性 T 細胞数や programmed death-ligand 1(PD-L1)の発現は予後と相関する。Indoleamine 2,3-dyxygenase (IDO)は T 細胞に対して免疫抑制作用のあるトリプトファン代謝酵素で様々な固形癌で発現している。腫瘍免疫における免疫回避のメカニズムは多くのがんで研究されてきたが、乳房外パジェット病における腫瘍免疫とその回避機構については依然不明である。</p> <p>目的：乳房外パジェット病における腫瘍浸潤 CD8 陽性 T 細胞のエフェクター機能を解析することを目的とした。また、腫瘍浸潤 CD8 陽性 T 細胞の数と予後との相関、PD-1、PD-L1 の発現と予後との関連、さらに腫瘍局所における IDO 発現を評価した。</p> <p>方法：京都大学医学部附属病院、その他共同研究施設における事前に同意文書を得た乳房外パジェット病手術検体から腫瘍サンプルを採取した。フローサイトメトリーを用いて 10 名の末梢血と腫瘍における CD8 陽性 T 細胞のエフェクター機能と PD-1 の発現をそれぞれ評価した。エフェクター機能は CD8 陽性 T 細胞のパーフォリン、グランザイム B、IFN-<math>\gamma</math>、TNF-<math>\alpha</math>、IL-2 産生能で評価した。次に 54 名の患者のパラフィン切片を用いて免疫染色を行い CD8 陽性細胞数と PD-1 陽性細胞数、PD-L1 の発現が予後と相関するか生存解析を行った。さらに定量 PCR を用いて腫瘍局所において IDO の発現が亢進しているかを 28 名の乳房外パジェット病患者と正常コントロールにおいて評価した。</p> <p>結果：腫瘍局所における CD8 陽性 T 細胞は、末梢血における CD8 陽性 T 細胞と比較し、パーフォリン、グランザイム B、IFN-<math>\gamma</math>、TNF-<math>\alpha</math>、IL-2 の産生は低下し、エフェクター機能が低下していた。また腫瘍局所における CD8 陽性 T 細胞の PD-1 発現は亢進していた。PD-1 の発現とエフェクター機能に相関はなかった。また CD8 陽性細胞数は全生存率と負の相関が認められたが、PD-1 陽性細胞数と PD-L1 の発現と予後は相関が認められなかった。定量 PCR から腫瘍組織は IDO の発現が亢進し、IDO は腫瘍細胞が産生していることが免疫組織学的に示された。</p> <p>結語：乳房外パジェット病では腫瘍浸潤 CD8 陽性 T 細胞の機能が低下していることがわかった。また腫瘍浸潤 CD8 陽性 T 細胞は PD-1 の発現が亢進しているがエフェクター機能低下との関連はなく、また生存解析においても PD-1、PD-L1 は予後との相関は認められなかった。以上より腫瘍浸潤 CD8 陽性 T 細胞の機能低下に PD-1 や PD-L1 よりも IDO が関与していることが示唆された。腫瘍浸潤 CD8 陽性 T 細胞の機能を回復させることは、今後の新規治療のターゲットとして有用であることが示唆された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)
多くの固形がんにおいて腫瘍免疫の研究は進んでいるが、乳房外 Paget 病の病態における腫瘍免疫については不明な点が多い。
乳房外 Paget 病患者の腫瘍組織と末梢血における CD8 陽性 T 細胞の IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-2、パーフォリン、グランザイム B の産生と PD-1 の発現を比較した。腫瘍浸潤 CD8 陽性 T 細胞の IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-2、パーフォリン、グランザイム B の産生は末梢血における CD8 陽性 T 細胞と比較して低下していた。また、腫瘍浸潤 CD8 陽性 T 細胞における PD-1 は末梢血における CD8 陽性 T 細胞と比較して高発現していた。PD-1 の発現に関わらず、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-2、パーフォリン、グランザイム B の産生は低下していた。また腫瘍細胞は IDO を発現していた。
以上より、乳房外 Paget 病患者の腫瘍浸潤 CD8 陽性 T 細胞のエフェクター機能や細胞傷害性は低下しており、かつ PD-1 は高発現していることがわかった。PD-1 や PD-L1 の発現は予後と相関が見られず、CD8 陽性 T 細胞のエフェクター機能低下の原因に PD-1 以外の可能性の 1 つとして IDO が関与している可能性が考えられた。
本研究は乳房外 Paget 病の腫瘍免疫の役割の解明に貢献し、乳房外 Paget 病の病態の理解に寄与するところが多い。
したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。
なお、本学位授与申請者は、平成 31 年 3 月 27 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。